

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, ADRIAN PAUL BROWN, M.A., M.I.L., M.I.T.I., declare

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 5 Gilbert Road, London, SE11 4NZ.
2. That I am well acquainted with the French and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of French Patent Application No. 02 12646 filed on 11th October 2002.
4. That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

DECLARED THIS 31st DAY OF JANUARY 2005

A. P. Brown

A P BROWN

BEST AVAILABLE COPY



NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL
PROPERTY

PATENT OF INVENTION

UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION

OFFICIAL COPY

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 20 JUNE 2003

For the Director General of the
National Institute for Industrial Property,
The Head of the Patents Department

(signature)

Martine PLANCHE

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL
PROPERTY

NATIONAL PUBLIC INSTITUTION

DB 267/141102

HEAD OFFICE

26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Telephone: 33 (0)1 53 04 53 04
Facsimile: 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

CREATED BY LAW NO. 51-444 OF 19th APRIL 1951

DEPOSITION OF DOCUMENTS DATE 11 OCT 2002 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0212646 FILING DATE GIVEN BY THE INPI 11 OCT. 2002		1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Your references for this file (optional) PPAROX			
Confirmation of a deposit by facsimile		<input type="checkbox"/> No. given by INPI to the facsimile	
2 NATURE OF THE APPLICATION		Mark one of the following 4 boxes	
Patent application		<input checked="" type="checkbox"/>	
Application for a Utility Certificate		<input type="checkbox"/>	
Divisional application <i>Initial patent application</i> <i>or initial utility certificate application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _____ No. _____ Date _____	
Conversion of a European Patent Application <i>Initial patent application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _____	
3 TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) ASSOCIATION BETWEEN A LIGAND OF PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTORS AND AN ANTIOXIDANT AGENT, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM.			
4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION		Country or organisation _____ No. _____ Date _____ Country or organisation _____ No. _____ Date _____ Country or organisation _____ No. _____ Date _____ <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form	
5 APPLICANT		<input checked="" type="checkbox"/> If there are other Applicants, mark the box and use the "Continuation" form	
Surname or company name		LES LABORATOIRES SERVIER	
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Address	Street	12, place de La Défense	
	Postal code and town	92415	COURBEVOIE Cedex
Country		FRANCE	
Nationality		FRENCH	
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00	
Facsimile no. (optional)		01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			

INPI

National
Institute for
Industrial Property
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 94 86 54

PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa

No. 11354*01

REQUEST FOR GRANT 2/3

Reserved for INPI

DEPOSITION OF DOCUMENTS			
DATE 11 OCT 2002			
PLACE 75 INPI PARIS			
NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0212646		This form is to be completed legibly in black ink DB 829 W /260899	
Your references for this file: <i>(optional)</i>		PPAROX	
4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION		Country or organisation No. Date Country or organisation No. Date Country or organisation No. Date <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form	
5 APPLICANT			
Surname or company name		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)	
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Address	Street	3, rue Michel Ange	
	Postal code and town	75794	PARIS Cedex 16
Country		FRANCE	
Nationality		FRENCH	
Telephone no. <i>(optional)</i>			
Facsimile no. <i>(optional)</i>			
E-mail address <i>(optional)</i>			
5 APPLICANT			
Surname or company name			
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Address	Street		
	Postal code and town		
Country			
Nationality			
Telephone no. <i>(optional)</i>			
Facsimile no. <i>(optional)</i>			
E-mail address <i>(optional)</i>			
10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory)		STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI	
(signature) C. KUEHM-CAUBERE, Patent Engineer		C. TRAN	

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

INPINational
Institute for
Industrial Property**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**

REQUEST FOR GRANT 3/3

Reserved for INPI

DEPOSITION OF DOCUMENTS			
DATE 11 OCT 2002			
PLACE 75 INPI PARIS			
NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0212646		DB 540 W /260899	
Your references for this file: (optional)		PPAROX	
6 AUTHORISED AGENT			
Surname		KUEHM-CAUBERE	
Forename		Catherine	
Practice or company		LES LABORATOIRES SERVIER	
No. of standing power of attorney and/or of contractual bond			
Address		Street	
		12, place de La Défense	
		Postal code and town	
		92415 COURBEVOIE Cedex	
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00	
Facsimile no. (optional)		01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			
7 INVENTOR(S)			
The inventors are the Applicants		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No In this case, supply a separate designation of inventorship	
8 SEARCH REPORT		For a patent application only (including division and conversion)	
immediate drawing up or deferred drawing up		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Payment of the fees in instalments		Payment in three instalments, for natural persons only <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
9 REDUCTION IN FEES		For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (attach a notice of non-imposition) <input type="checkbox"/> Requested prior to this deposit (attach a copy of the admissibility decision for this invention or indicate its reference)	
If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached			
10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) (signature) Catherine KUEHM-CAUBERE, Patent Engineer		STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI C. TRAN	

The present invention relates to the association between one or more selective ligands of peroxisome proliferator activated receptors (PPAR) and an antioxidant agent and to the use thereof in the treatment and/or prevention of obesity and of overweight characterised by a body mass index greater than 25.

5 Obesity is a major public health problem in all developed countries. It is also increasing steadily in developing countries and is affecting an ever younger population. Obesity is a chronic disorder of energy imbalance characterised by an excess of energy intake in the long term compared with limited energy expenditure, leading to storage of the excess energy in the form of white adipose tissue.

10 Excess adipose tissue directly contributes to problems of fatigue, shortness of breath, sleep apnoea and osteoarthritis.

Obesity is a well-established risk factor for the development of insulin resistance, of dyslipidaemia and, ultimately, of non-insulin-dependent diabetes. It is a factor contributing to cardiovascular diseases and is associated with a significantly increased risk of cerebro-vascular accidents, vesicular calculi, respiratory dysfunction, osteoarthritis, several forms
15 of cancer and premature death.

A pharmacological strategy for reducing obesity presents two alternatives: either to reduce fat by modifying energy intake and/or by modifying the distribution of nutrients between fat and lean tissues, or to counter or reverse the metabolic consequences of the increase in
20 fat without necessarily having an impact on the degree of obesity in itself.

It has been found that, in obese people, the generation of reactive oxygenated species released by monocytes and leukocytes is greatly increased with respect to non-obese subjects (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Elevated plasma concentrations of alpha tumour necrosis factor (TNF α) in obese people stimulate inflammatory processes (J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 2907-2910) and are responsible for the generation of reactive oxygenated species by leukocytes (Oncogene, 1998, 17, 1639-1651).

The pathological state of obesity is also associated with increased oxidation of lipids and proteins, which may be the cause of high plasma levels of 9- and 13-hydroxy-octadecadienoic acids (9-HODE and 13-HODE) (Totowa : Humano. Press., 1998, 147-155), key indices of lipid peroxidation (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). In parallel, the "antioxidant" capabilities of the body are reduced.

In obese subjects, it has been shown that excessive food intake causes major lipid and protein damage. Over-consumption of calories by obese people can cause the formation of free radicals and expose them to significant oxidative lesions which help to maintain the state of obesity.

The specific markers of oxidation are significantly reduced by a 48-hour fast or by calorie restriction accompanying weight loss (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362).

A strategy aimed at reducing the "oxidative burden" on the body by favouring the lipid and carbohydrate metabolisms should result in an exacerbation of the effects and, as a consequence, in weight loss in obese or overweight subjects.

Among the compounds capable of favouring the lipid and carbohydrate metabolisms, selective ligands of peroxisome proliferator activated receptors or PPARs are especially interesting compounds.

The PPARs are a family of nuclear hormone receptors comprising three distinct sub-types : α , β (also called δ or NUC1) and γ (which has three isoforms : γ_1 , γ_2 and γ_3).

They were initially cloned as nuclear receptors mediating the effects of peroxisome proliferators on gene transcription, but it is clear that a very large number of natural compounds such as eicosanoids and fatty acids can also activate PPARs.

5 Like a certain number of other nuclear hormone receptors, PPAR proteins bind to promoters in the form of heterodimers with the 9-*cis*-retinoic acid receptor, RXR. The PPAR/RXR heterodimer can be activated by the binding of a ligand specific to one of the two receptors but maximum activation is achieved when two ligands are present.

PPARs are ligand-dependent transcription factors, which means that initiation of transcription of the target genes is strictly dependent on the binding of the ligand.

10 Certain ligands, such as mono- or poly-unsaturated fatty acids or saturated fatty acids, bind to the three sub-types of receptor. Long-chain polyunsaturated fatty acids, such as linolenic acid, or oxidated or conjugated fatty acids bind to PPAR α with a high degree of affinity.

15 The most important function of PPARs results from their tissue-dependent expression and from their specific target genes which are very often involved exclusively in the transport and metabolism of lipids and carbohydrates.

The PPAR α KO mouse develops obesity and hypertriglyceridaemia even if the daily intake of calories is not increased. These effects are largely explained by a reduction in fatty acid uptake by the liver and inhibition of fatty acid oxidation (J. Biol. Chem., 1998, 273, 29577-29585).

20 The liver is an organ capable of oxidising fatty acids. When hepatic oxidation of fatty acids is optimal, thermogenesis comes into play and converts the available energy into heat, with a reduction in the respiratory quotient and an increase in the basic metabolic rate. These circumstances are highly favourable to the loss of adipose tissue (Med. Hypotheses, 1999, 52(5), 407-416).

A strategy consisting of disinhibiting the enzymatic processes of hepatic oxidation of fatty acids whilst ensuring transcriptional stimulation of genes activated by PPARs and involved in lipid and carbohydrate metabolic processes should result in a reduction in free fatty acids in the plasma and in moderated lipolysis in adipocytes constituting visceral adipose tissue, in the long term bringing about a regression in visceral obesity and, accordingly, a reduction in body weight.

The present invention relates, more specifically, to the association between one or more compounds that are ligands of peroxisome proliferator activated receptors and an antioxidant agent.

This association exhibits pharmacological properties that are entirely remarkable in the area of obesity.

More specifically, the PPAR ligands according to the invention are selective ligands for the α and/or γ receptor sub-types.

Advantageously, the association according to the invention comprises a selective PPAR α ligand or a selective PPAR γ ligand.

An advantageous embodiment relates to the association according to the invention wherein the PPAR ligand is a mixed ligand of the α and γ receptor sub-types.

An especially interesting association according to the invention is that comprising a selective ligand for the α receptor sub-type and a selective ligand for the γ receptor sub-type.

PPAR α and/or γ ligands according to the invention are advantageously represented by gemfibrozil, WY-14,643, pioglitazone and, even more preferably, by rosiglitazone.

PPAR ligands according to the invention are also represented by the compounds described in the Applications WO 9736579, WO 9731907, WO9728115, WO9638415, WO9727857, WO9725042, WO9701420, WO9640128, WO2000064888 and WO2000064876.

Antioxidant agents according to the invention are represented by various categories of compound :

- anti-free radical agents or free-radical trapping agents,
- antilipoperoxidant agents,
- chelating agents,
- agents capable of regenerating endogenous antioxidants such as glutathione, vitamin C or vitamin E.

The antioxidant agent of the association according to the invention is more preferably represented by quinone compounds such as ubiquinone or coenzyme Q₁₀, which acts as a free-radical trapping agent but which is also capable of regenerating vitamin E.

The enantiomers and diastereoisomers and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base of the PPAR ligand and antioxidant compounds according to the association likewise form an integral part of the invention.

Amongst the pharmaceutically acceptable acids there may be mentioned, without implying any limitation, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphonic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, camphoric acid, etc..

Amongst the pharmaceutically acceptable bases there may be mentioned, without implying any limitation, sodium hydroxide, potassium hydroxide, triethylamine, *tert*-butylamine, etc..

The association to which preference is given in accordance with the invention is rosiglitazone and coenzyme Q₁₀.

Furthermore, the association according to the invention between one or more compounds favouring the lipid and carbohydrate metabolisms and an antioxidant agent has entirely surprising pharmacological properties: the Applicant has discovered that a synergy exists between those two classes of compound allowing a very significant reduction in body fat to be obtained, making it of use in the treatment and/or prevention of obesity and of overweight characterised by a body mass index greater than 25.

In the United States, obesity affects 20 % of men and 25 % of women. Patients having a body mass index ($BMI = \text{weight (kg)} / \text{height}^2 \text{ (m}^2\text{)}$) greater than or equal to 30 are considered to be obese (Int. J. Obes., 1998, 22, 39-47; Obesity Lancet, 1997, 350, 423-426). Obesity ($BMI \geq 30$) and overweight ($25 < BMI < 30$) can have various origins : they may come about following deregulation of food intake, following hormonal disturbance, or following administration of a treatment : treating type II diabetes with sulphonylureas causes patients to gain weight. Similarly, in type I (insulin-dependent) diabetes, insulin therapy is also a cause of weight gain in patients (In Progress in Obesity Research, 8th International Congress on Obesity, 1999, 739-746; Annals of Internal Medicine, 1998, 128, 165-175).

Obesity and overweight are well-established risk factors for cardiovascular diseases: they are associated with a significant increase in the risk of cerebro-vascular accidents and non-insulin-dependent diabetes, because they predispose to insulin-resistance, dyslipidaemia and the appearance of macrovascular disorders (nephropathy, retinopathy, angiopathy).

Further pathologies are the consequence of obesity or overweight: there may be mentioned, in particular, vesicular calculi, respiratory dysfunction, osteoarthritis, several forms of cancer and, in the case of very severe obesity, premature death (N. Engl. J. Med., 1995, 333, 677-385; JAMA, 1993, 270, 2207-2212).

The association according to the invention allows a weight loss to be obtained which, even if moderate, significantly reduces all the risk factors associated with obesity (Int. J. Obes., 1997, 21, 55-9; Int. J. Obes., 1992, 21, S5-9).

The association according to the invention will therefore be found to be useful in the treatment and/or prevention of obesity and of overweight characterised by a body mass index greater than 25 and less than 30.

5 In particular, the association according to the invention is of use in the treatment and/or prevention of obesity and of overweight characterised by a body mass index greater than 25 and less than 30 caused by a therapeutic treatment, such as treatment for type I or II diabetes.

10 The invention relates also to pharmaceutical compositions comprising the association between one or more compounds favouring the lipid and carbohydrate metabolisms, more especially one or more PPAR ligands, and an antioxidant agent, as defined hereinbefore, in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

15 Among the pharmaceutical compositions according to the invention, there may be mentioned, more especially, those that are suitable for oral, parenteral or nasal administration, tablets or dragées, sublingual tablets, gelatin capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, etc..

In particular, the invention relates to pharmaceutical compositions comprising rosiglitazone as well as coenzyme Q₁₀ in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

20 The dosage used varies according to the sex, age and weight of the patient, the administration route, the nature of the therapeutic indication or of any associated treatments and ranges from 0.1 mg to 1 g of each component of the association per 24 hours in one or more administrations.

The Examples that follow illustrate the invention but do not limit it in any way.

EXAMPLE A : Change in body weight

Male C57 Black 6 ob/ob mice from 8 to 12 weeks old were used. The mice are diabetic (type II) and suffer from hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia and hyperinsulinaemia. After being placed in quarantine for one week, they were weighed and then randomised as a function of their weight and 6 homogeneous groups (starting weights not significantly different) were formed. After being weighed, the mice were treated with rosiglitazone (antidiabetic agent) on its own or in association with coenzyme Q₁₀. The compounds were injected by the intraperitoneal route once a day for 14 days in a solution of DMSO 5 % / Solutol 15 % / qsp H₂O heated at 65°C to ensure good dissolution. In addition, the solution was pre-heated before injection. The mice were weighed every day and the weight obtained after 14 days of treatment was recorded.

Treatment with rosiglitazone alone results in an increase in the weight of the mice greater than or equal to 5 grams, corresponding to about 10 % more than their initial weight. The association rosiglitazone+coenzyme Q₁₀ allows that weight gain to be reversed by at least 50 % and demonstrates the effectiveness of the association in reducing body weight.

EXAMPLE B : Pharmaceutical composition

100 tablets each containing 30 mg of rosiglitazone and 10 mg of coenzyme Q₁₀

Rosiglitazone.....	3 g
Coenzyme Q ₁₀	1 g
Wheat starch	20 g
Maize starch	20 g
Lactose	30 g
Magnesium stearate.....	2 g
Silica.....	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g

CLAIMS

1. Association comprising one or more ligands of peroxisome proliferator activated receptors and an antioxidant agent.

2. Association according to claim 1, wherein the PPAR ligand is selective for the α receptor sub-type.

3. Association according to claim 1, wherein the PPAR ligand is selective for the γ receptor sub-type.

4. Association according to claim 1, wherein the PPAR ligand is a mixed ligand for the α and γ receptor sub-types.

5. Association according to claim 1, comprising a selective ligand for the α receptor sub-type and a selective ligand for the γ receptor sub-type.

6. Association according to claim 1, wherein the PPAR ligand is rosiglitazone or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

7. Association according to claim 1, wherein the antioxidant agent is ubiquinone or coenzyme Q₁₀.

8. Association according to claim 1, which is rosiglitazone and coenzyme Q₁₀.

9. Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient one or more PPAR ligands in association with an antioxidant agent according to one of claims 1 to 8, on their own or in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

10. Pharmaceutical compositions according to claim 9 for use in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of obesity.

11. Pharmaceutical compositions according to claim 9 for use in the manufacture of a medicament for the treatment of obesity caused by a therapeutic treatment.

12. Pharmaceutical compositions according to claim 9 for use in the manufacture of a medicament for the treatment of obesity caused by treatment for type I or II diabetes.

5 **13.** Pharmaceutical compositions according to claim 9 for use in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of overweight characterised by a body mass index greater than 25 and less than 30.

10 **14.** Pharmaceutical compositions according to claim 9 for use in the manufacture of a medicament for the treatment of overweight characterised by a body mass index greater than 25 and less than 30 caused by a therapeutic treatment.

15. Pharmaceutical compositions according to claim 9 for use in the manufacture of a medicament for the treatment of overweight characterised by a body mass index greater than 25 and less than 30 caused by treatment for type I or II diabetes.

Received on 28/10/02

INPI

National
Institute for
Industrial Property

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11235*02

PATENTS DEPARTMENT
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30

DECLARATION OF INVENTORSHIP

Page No. 1 / 2

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		PPAROX	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0212646	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) ASSOCIATION BETWEEN A LIGAND OF PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTORS AND AN ANTIOXIDANT AGENT, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM.			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 3, rue Michel Ange 75794 PARIS Cedex 16 (France)	
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		CASTEILLA	
Forenames		Louis	
Address	Street	46, avenue des Troubadours	
	Postal code and town	31750	ESCALQUENS (FR)
Belonging company (optional)			
Surname		PENICAUD	
Forenames		Luc	
Address	Street	32, rue de Puymaurin	
	Postal code and town	31400	TOULOUSE (FR)
Belonging company (optional)			
Surname		DACQUET	
Forenames		Catherine	
Address	Street	5, rue des Dardanelles	
	Postal code and town	75017	PARIS (FR)
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 11th October 2002 C. KUEHM-CAUBERE Patent Engineer		[signature]	

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

Received on 28/10/02

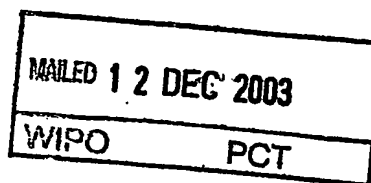
INPINational
Institute for
Industrial Property**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VIcerfa
No. 11235*02PATENTS DEPARTMENT
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30**DECLARATION OF INVENTORSHIP**
Page No. 2 / 2

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		PPAROX	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0212646	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) ASSOCIATION BETWEEN A LIGAND OF PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTORS AND AN ANTIOXIDANT AGENT, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM.			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 3, rue Michel Ange 75794 PARIS cedex 16 (France)			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		RENARD	
Forenames		Pierre	
Address	Street	3, avenue du parc	
	Postal code and town	78150	LE CHESNAY (FR)
Belonging company (optional)			
Surname			
Forenames			
Address	Street		
	Postal code and town		
Belonging company (optional)			
Surname			
Forenames			
Address	Street		
	Postal code and town		
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 11th October 2002 C. KUEHM-CAUBERE Patent Engineer		[signature]	

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses
made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 21 JUIL. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75000 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/3

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE 11 OCT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 11 OCT. 2002 0212646		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) PPAROX			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) ASSOCIATION ENTRE UN LIGAND DES RECEPTEURS ACTIVES PAR LES PROLIFERATEURS DE PEROXISOMES ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	12, place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

ter depot

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 2.../3.

REMISE DES PIÈCES
DATE **14 OCT 2002**
LIEU **75 INPI PARIS**

Réservé à l'INPI

0212646

N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		PPAROX	
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation	
		Date	/ / N°
		Pays ou organisation	
		Date	/ / N°
		Pays ou organisation	
		Date	/ / N°
5 DEMANDEUR			
Nom ou dénomination sociale		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		
Code APE-NAF		. . .	
Adresse	Rue	3, rue Michel Ange	
	Code postal et ville	75794	PARIS Cedex 16
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
5 DEMANDEUR			
Nom ou dénomination sociale			
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		
Code APE-NAF		. . .	
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Pays			
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
C. KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets		C. TRAN	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI

REMISE DES PIÈCES DATE 15 OCT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0212646 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		PPAROX	
6 MANDATAIRE			
Nom		KUEHM-CAUBERE	
Prénom		Catherine	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (<i>joindre un avis de non-imposition</i>) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (<i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i>):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI C. TRAN	

La présente invention concerne l'association entre un ou plusieurs ligands sélectifs des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes (PPAR) et un agent antioxydant et son utilisation dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

5 L'obésité est un problème majeur de santé publique dans tous les pays développés. En progression constante également dans les pays en voie de développement, elle atteint une population de plus en plus jeune. L'obésité est un désordre chronique de déséquilibre énergétique caractérisé par un excès de prise énergétique à long terme comparé à une
10 dépense énergétique limitée entraînant le stockage de cet excès d'énergie sous forme de tissu adipeux blanc.

Les surcharges en tissus adipeux contribuent directement à des problèmes de fatigue, d'essoufflement, d'apnée du sommeil et d'ostéoarthrite.

L'obésité est un facteur de risque bien établi pour le développement de l'insulino-résistance, de la dyslipidémie et en dernier lieu du diabète non insulino-dépendant. C'est un
15 facteur favorisant les maladies cardiovasculaires et elle est associée à une augmentation significative des risques d'accidents vasculaires cérébraux, de calculs vésiculaires, de dysfonctions respiratoires, d'ostéoarthrite, de plusieurs formes de cancer et de mort prématurée.

La stratégie pharmacologique pour réduire l'obésité présente deux alternative : soit réduire
20 la masse grasse en modifiant les entrées énergétiques et/ou en modifiant la répartition des nutriments entre la graisse et les tissus maigres, soit s'opposer ou réverser les conséquences métaboliques de l'augmentation de masse grasse sans nécessairement avoir un impact sur le degré d'obésité par lui-même.

Chez les obèses, il a été démontré que la génération d'espèces oxygénées réactives libérées par les monocytes et les leucocytes était fortement augmentée par rapport à des sujets non obèses (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Les concentrations plasmatiques élevées de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) chez les obèses stimulent les processus inflammatoires (J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 2907-2910) et sont responsables de la génération d'espèces oxygénées réactives par les leucocytes (Oncogene, 1998, 17, 1639-1651).

L'état pathologique de l'obésité est également associé à une augmentation de l'oxydation des lipides et des protéines qui peut être à l'origine de concentrations plasmatiques importantes d'acides 9 et 13 hydroxyoctadécadiénoïques (9-HODE et 13-HODE) (Totowa : Humano. Press., 1998, 147-155), index clés de la peroxydation lipidique (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Parallèlement, les capacités "antioxydantes" de l'organisme diminuent.

Chez les sujets obèses, il a été démontré que la prise alimentaire excessive génère des dommages lipidiques et protéiques importants. La surconsommation de calories chez les obèses peut entraîner la génération de radicaux libres et les exposer à des lésions oxydatives importantes contribuant à maintenir l'état d'obésité.

Les marqueurs spécifiques de l'oxydation sont significativement diminués lors d'une diète de 48 heures ou d'une restriction calorique qui s'accompagne de perte de poids (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362).

Une stratégie visant à réduire la "charge en oxydation" de l'organisme tout en favorisant les métabolismes lipidique et glucidique devrait conduire à une exacerbation des effets et par voie de conséquence à une perte de poids chez les sujets obèses ou présentant une surcharge pondérale.

Parmi les composés capables de favoriser les métabolismes lipidique et glucidique, les ligands sélectifs des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisome ou PPAR sont des composés particulièrement intéressants.

Les PPAR(s) sont une famille de récepteurs nucléaires hormonaux comprenant trois sous-types distincts : α , β (encore appelé δ ou NUC1) et γ (qui présente trois isoformes : γ_1 , γ_2 et γ_3).

5 Ils ont été initialement clonés comme des récepteurs nucléaires qui médient les effets de proliférateurs de peroxisomes sur la transcription génique, mais il est clair qu'un très grand nombre de composés naturels comme les eicosanoïdes et les acides gras peuvent également activer les PPAR(s).

10 Comme un certain nombre d'autres récepteurs nucléaires aux hormones, les protéines PPAR(s) se lient sur des promoteurs sous la forme d'hétérodimères avec le récepteur à l'acide 9 cis rétinolique : RXR. L'hétérodimère PPAR/RXR peut être activé par la liaison d'un ligand spécifique de l'un des deux récepteurs mais l'activation maximale s'effectue avec la présence de deux ligands.

Les PPAR(s) sont des facteurs de transcription, dépendants des ligands, ce qui signifie que l'activation de la transcription des gènes cibles dépend strictement de la liaison du ligand.

15 Certains ligands comme les acides gras mono ou polyinsaturés ou les acides gras saturés se lient sur les trois sous-types de récepteurs. Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne comme l'acide linoléique ou des acides gras conjugués ou oxydés se lient avec une haute affinité sur PPAR α .

20 La plus importante fonction des PPAR(s) provient de leur expression tissu-dépendante et de l'identité de leurs gènes-cibles très souvent impliqués exclusivement dans le transport et le métabolisme des lipides et des carbohydrates.

25 La souris PPAR α KO développe de l'obésité et de l'hypertriglycéridémie même si la prise calorique quotidienne n'augmente pas. Ces effets sont expliqués en grande partie par la réduction de la capture des acides gras par le foie et l'inhibition de leur oxydation (J. Biol. Chem., 1998, 273, 29577-29585).

Le foie est un organe à capacité oxydative pour les acides gras. Lorsque l'oxydation hépatique des acides gras est optimisée, la thermogénèse s'enclenche et transforme l'énergie disponible en chaleur avec diminution du quotient respiratoire et augmentation de la vitesse du métabolisme basal. Ces circonstances sont très favorables à la perte de tissu adipeux (Med. Hypotheses, 1999, 52(5), 407-416).

La stratégie consistant à désinhiber les processus enzymatiques de l'oxydation hépatique des acides gras tout en assurant une stimulation transcriptionnelle des gènes activés par les PPAR(s) et impliqués dans les processus métaboliques lipidique et glucidique doit aboutir à une diminution des acides gras libres plasmatiques et une lipolyse modérée des adipocytes constituant le tissu adipeux viscéral entraînant à long terme une régression de l'obésité viscérale et donc une perte de poids corporel.

La présente invention concerne plus particulièrement l'association entre un ou plusieurs composés ligands des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes et un agent antioxydant.

Cette association présente des propriétés pharmacologiques tout à fait remarquables dans le domaine de l'obésité.

Plus particulièrement, les ligands PPAR selon l'invention sont des ligands sélectifs des sous-types réceptoriels α et/ou γ .

Avantageusement, l'association selon l'invention contient un ligand sélectif PPAR α ou un ligand sélectif PPAR γ .

Une variante avantageuse concerne l'association selon l'invention dans laquelle le ligand PPAR est un ligand mixte des sous-types réceptoriels α et γ .

Une association selon l'invention particulièrement intéressante est celle contenant un ligand PPAR sélectif du sous-type réceptoriel α et un ligand PPAR sélectif du sous-type réceptoriel γ .

5 Les ligands PPAR α et/ou γ selon l'invention sont avantageusement représentés par le gemfibrozyl, le WY-14,643, la pioglitazone et encore plus préférentiellement par la rosiglitazone.

Les ligands PPAR selon l'invention sont également représentés par les composés décrits dans les demandes WO 9736579, WO 9731907, WO9728115, WO9638415, WO9727857, WO9725042, WO9701420, WO9640128, WO2000064888 et WO2000064876.

10 Les agents antioxydants selon l'invention sont représentés par différentes catégories de composés :

- des agents antiradicalaires ou piègeurs de radicaux libres,
- des agents antilipoperoxydants,
- des agents chélatants,
- 15 - des agents capables de régénérer les antioxydants endogènes comme le glutathion, la vitamine C ou la vitamine E.

L'agent antioxydant de l'association selon l'invention est plus préférentiellement représenté par des dérivés de quinones comme l'ubiquinone ou coenzyme Q₁₀, qui agit en tant que piègeur et radicaux libres mais qui est également capable de régénérer de la vitamine E.

20 Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés ligands PPAR et antioxydants selon l'association font également partie intégrante de l'invention.

25 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc...

L'association préférée selon l'invention est la rosiglitazone et le coenzyme Q₁₀.

- 5 Par ailleurs, l'association selon l'invention entre un composé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant possède des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes : la demanderesse a en effet mis en évidence l'existence d'une synergie entre les deux composés de l'association permettant d'obtenir une réduction très significative de la masse grasse corporelle la rendant utile dans le traitement et/ou la
10 prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

- L'obésité aux Etats-Unis atteint 20 % des hommes et 25 % des femmes. Sont considérés comme obèses les patients d'indice de poids corporel ($IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$) supérieur ou égal à 30 (Int. J. Obes., 1998, 22, 39-47 ; Obesity Lancet, 1997, 350, 423-
15 426). L'obésité ($IMC \geq 30$) et les surcharges pondérales ($25 < IMC < 30$) peuvent avoir plusieurs origines : elles peuvent survenir à la suite d'une dérégulation de la prise de nourriture, d'une dérégulation hormonale ou encore à la suite de l'administration d'un traitement : un traitement antidiabétique de type II avec les sulphonylurées entraîne une prise de poids chez les patients. De même dans le diabète de type I (insulino-dépendant),
20 l'insulinothérapie est également une source de prise de poids corporel chez les malades (In Progress in Obesity Research, 8th International Congress on Obesity, 1999, 739-746 ; Annals of Internal Medicine, 1998, 128, 165-175).

- L'obésité et les surcharges pondérales sont des facteurs de risque bien établis pour les maladies cardiovasculaires : elles sont associées à une augmentation significative des
25 risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non-insulino-dépendant car elles prédisposent à l'insulino-résistance, aux dyslipidémies et à l'apparition de maladies macrovasculaires (néphropathies, rétinopathies, angiopathies).

D'autres pathologies sont la conséquence de l'obésité ou de surcharges pondérales : on peut citer en particulier les calculs vésiculaires, les dysfonctions respiratoires, l'ostéoarthrite, plusieurs formes de cancers et dans les cas d'obésité très sévère la mort prématurée (N. Engl. J. Med., 1995, 333, 677-385 ; JAMA, 1993, 270, 2207-2212).

- 5 L'association selon l'invention permet d'obtenir une perte de poids qui même modérée réduit significativement tous les facteurs de risque associés à l'obésité (Int. J. Obes., 1997, 21, 55-9 ; Int. J. Obes., 1992, 21, S5-9).

- 10 L'association selon l'invention trouve donc son utilité dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

En particulier, l'association selon l'invention est utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II .

- 15 L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association entre un ou plusieurs dérivés favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et plus particulièrement un ou plusieurs ligands PPAR et un agent antioxydant telle que définie précédemment en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable.

- 20 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...
-

- 25 En particulier, l'invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant la rosiglitazone comme le coenzyme Q₁₀ en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g de chaque composant de l'association par 24 heures en une ou plusieurs prises.

- 5 Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE A : Variation du poids corporel

Des souris mâles C57 Black 6 ob/ob de 8 à 12 semaines ont été utilisées. Ces souris sont diabétiques (type II) et souffrent d'hyperglycémie, d'hypertriglycémie et d'hyperinsulinémie. Après mise en quarantaine d'une semaine, elles ont été pesées puis
10 randomisées en fonction de leur poids, et 6 groupes homogènes (poids de départ non significativement différent) ont été formés. Après avoir été pesées, ces souris sont traitées à la rosiglitazone (antidiabétique) seule ou en association avec le coenzyme Q₁₀. Les molécules sont injectées par voie intrapéritonéale une fois par jour pendant 14 jours dans
15 une solution DMSO 5 % / Solutol 15 % / Qsp H₂O chauffée à 65°C pour assurer une bonne dissolution. La solution est de plus préchauffée avant injection. Les souris sont pesées tous les jours et le poids obtenu après 14 jours de traitement est relevé.

Le traitement avec la rosiglitazone seule conduit à une augmentation de poids des souris supérieure ou égale à 5 grammes correspondant environ à 10% de plus que leur poids initial. L'association rosiglitazone+coenzyme Q₁₀ permet de réverser cette prise de poids
20 d'au moins 50% et met en évidence l'efficacité de l'association dans la réduction du poids corporel.

EXEMPLE B : Composition pharmaceutique

100 comprimés dosés à 30 mg de rosiglitazone et 10 mg de coenzyme Q₁₀

rosiglitazone	3 g
25 Coenzyme Q ₁₀	1 g
Amidon de blé	20 g

	Amidon de maïs	20 g
	Lactose	30 g
	Stéarate de magnésium.....	2 g
	Silice.....	1 g
5	Hydroxypropylcellulose	2 g

REVENDEICATIONS

1. Association contenant un ou plusieurs ligands des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes et un agent antioxydant.
2. Association selon la revendication 1 dans laquelle le ligand PPAR est sélectif du sous-type réceptoriel α .
5
3. Association selon la revendication 1 dans laquelle le ligand PPAR est sélectif du sous-type réceptoriel γ .
4. Association selon la revendication 1 dans laquelle le ligand PPAR est un ligand mixte des sous-types réceptoriels α et γ .
- 10 5. Association selon la revendication 1 contenant un ligand sélectif du sous-type réceptoriel α et un ligand sélectif du sous-type réceptoriel γ .
6. Association selon la revendication 1 dans laquelle le ligand PPAR est la rosiglitazone ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 15 7. Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent antioxydant est l'ubiquinone ou coenzyme Q₁₀.
8. Association selon la revendication 1 qui est la rosiglitazone et le coenzyme Q₁₀.
9. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un ou plusieurs ligands PPAR en association avec un agent antioxydant selon l'une des revendications 1 à 8 seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 20 10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention de l'obésité.

11. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'obésité induite par un traitement thérapeutique.

12. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'obésité induite par un traitement du diabète de type I
5 ou II.

13. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

10 14. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique.

15 15. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement du diabète de type I ou II.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

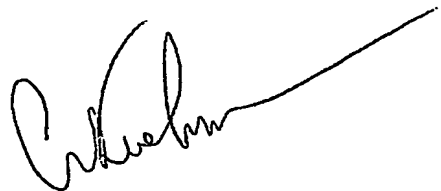
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		PPAROX	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0212666	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) ASSOCIATION ENTRE UN LIGAND DES RECEPTEURS ACTIVES PAR LES PROLIFERATEURS DE PEROXISOMES ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 3, rue Michel Ange 75794 PARIS Cedex 16 (France)			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CASTEILLA	
Prénoms		Louis	
Adresse	Rue	46, avenue des Troubadours	
	Code postal et ville	31750	ESCALQUENS (FR)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PENICAUD	
Prénoms		Luc	
Adresse	Rue	32, rue de Puymaurin	
	Code postal et ville	31400	TOULOUSE (FR)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		DACQUET	
Prénoms		Catherine	
Adresse	Rue	5, rue des Dardanelles	
	Code postal et ville	75017	PARIS (FR)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 11 octobre 2002 C. KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			

DÉPARTEMENT DES BREVETS


26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		PPAROX	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0212646	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) ASSOCIATION ENTRE UN LIGAND DES RECEPTEURS ACTIVES PAR LES PROLIFERATEURS DE PEROXISOMES ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 3, rue Michel Ange 75794 PARIS cedex 16 (France)	
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		RENARD	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	3, avenue du parc	
	Code postal et ville	78150	LE CHESNAY (FR)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 11 octobre 2002 C. KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.